

THESIS

WURZBURG

1967

Aus der Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H. S c h w a l m

PERIPHERE DURCHBLUTUNGSMESSUNGEN IM KLIMAKTERIUM UND
NACH ÖSTRONSULFATINJEKTIONEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Anton / Scheller
aus Großlangheim

Würzburg 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0174

Aus der Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H. S c h w a l m

PERIPHERE DURCHBLUTUNGSMESSUNGEN IM KLIMAKTERIUM UND
NACH ÖSTRONSULFATINJEKTIONEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Anton Scheller
aus Großlangheim

Würzburg 1967

Referent: Prof. Dr. med. H. J. Prill

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Schwalm

Tag der Promotion: **22. 6. 67**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern und Schwiegereltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die Steuerung der peripheren Durchblutung	3
III. Die allgemeine Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf den Uterus	6
IV. Bisherige Beobachtungen, Untersuchungen und Ergebnisse der Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf die periphere Durchblutung	7
V. Untersuchungsmethodik	12
VI. Untersuchungsgut	21
VII. Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der Durchblutungsgröße bei Wallungen	22
VIII. Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der Durchblutungsgröße vor und nach Applikation von Östronsulfat	25
IX. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	34
X. Diskussion	35
XI. Zusammenfassung in einzelnen Punkten	38
XII. Literaturverzeichnis	43
XIII. Tabellen	52

I. EINLEITUNG

Seit vielen Jahren häufen sich die Berichte aus Klinik und Praxis über therapeutische Erfolge, die man mit weiblichen Sexualhormonen - deren Indikationsbreite übrigens schon fast alle Zweige der Medizin erfaßt - bei verschiedensten Krankheitsbildern erzielte. Mit anderen Worten ausgedrückt, mutet man den Keimdrüsenstoffen viele "nichtsexualspezifische" Wirkungen zu, die RATSCHOW und ZUR HORST-MEYER ausführlich zusammengestellt haben.

Schon STEINACH und sein Arbeitskreis meinten, die Mehrzahl der durch weibliche Sexualhormone erzielbaren Effekte auf die "Vasoaktivität" derselben zurückführen zu können. RAYNAUD stellte bereits 1862 fest, daß die Anfälle lokaler Blutleere bei der nach ihm benannten Krankheit zu Beginn einer Schwangerschaft vollständig verschwinden können. MC GRATH und HERRMANN gelangten über die von ihnen erstmals und mit Erfolg durchgeführten Versuche zur Verhütung der Schwanzgangrän an ergotaminisierten Ratten mit weiblichen Sexualhormonen (1935) zur klinischen Anwendung von weiblichen Sexualhormonen bei peripheren Durchblutungsstörungen. STEINACH hat wohl als erster beobachtet, daß die Sexualhormone nicht nur eine Hyperämie der Genitalorgane, sondern auch eine allgemeine Durchblutungssteigerung erzeugen. Die Gefäßwirkung erstreckte sich auf Arteriolen und Kapillaren. Sie ist durch die üblichen pharmakologischen Teste nicht nachzuweisen, jedoch kapillarmikroskopisch (STEINACH, KUN, NYDAHL), im Ergotaminteste an der Ratte (MC GRATH, RATSCHOW und KLOSTERMANN) sowie in Abkühlungs-

und Erwärmungsversuchen mittels elektrischer Hauttemperaturmessung am Menschen (BURCKHARDT) erfaßbar. Das Follikulin ist nach HORST-MEYER fraglos ein vasoaktiver Körper, dessen Bedeutung in der Praxis nicht unterschätzt werden sollte. Zu diesem Ergebnis kam O. MÜLLER auf Grund seiner bekannten Kapillarfunktionsprüfungen. Auch SCHOELLER, DOHREN, HOHLWEF und FAURE schlossen aus ihren Experimenten, daß die weiblichen Sexualhormone eine verstärkte Durchblutung herbeiführten. Das Zustandekommen der Hyperämisierung im Bereich der Geschlechtsorgane zu ergründen, war das Ziel vieler Untersuchungen. Die Feststellung, daß es nicht gelang, eine direkte Gefäßwirkung der weiblichen Sexualhormone nachzuweisen, ergab die Problemstellung. Follikelhormon habe bei direkter Heranbringung an die Gefäße weder am Mesenterium des Frosches oder des Kaninchens eine Gefäßwirkung, noch sind irgendwelche Weitenreaktionen der Gefäße des Kaninchenohres zu beobachten. Auch im Trendelenburgschen Versuch der Durchströmung eines Kaninchenohres ändere sich die meßanzeigende Tropfenzahl nicht. Ebenso blieben Versuche am arteriellen und venösen Gefäßstreifen ohne Effekt. Wie man aus den angeführten Untersuchungsergebnissen erkennen kann, wurden von vielen Autoren positive und negative Wirkungen der weiblichen Sexualhormone auf Blutgefäße bei tierexperimentellen Untersuchungen gefunden. Im großen und ganzen läßt sich für die unterschiedlichen Beobachtungen bei den Experimenten eine Erklärung finden, wenn man die Verschiedenheit der Methodik und der Angriffspunkte ins Auge faßt. Die Frage der peripheren Durchblutungsverhältnisse im Klimakterium und der Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf die Haut- und Muskeldurchblutung der Frau möchte ich im folgenden auf Grund von fortlaufend

registrierten Durchblutungsmessungen zu klären versuchen. Aber zuvor will ich noch einige Vorbemerkungen zur Steuerung der peripheren Durchblutung sowie zur allgemeinen Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf den Uterus machen.

II. DIE STEUERUNG DER PERIPHEREN DURCHBLUTUNG

Eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen Faktoren, die die Durchblutung eines Organes bestimmen, gibt REIN und SCHNEIDER.

Zuerst seien die Faktoren von der Blutseite erwähnt, wie die Höhe des Blutdruckes, pH bzw. CO_2 -Druck des Blutes und seine Viskosität. Eine Erhöhung des CO_2 -Partialdruckes bzw. der Wasserstoffionenkonzentration führt durch lokale Einwirkung auf die Gefäßmuskulatur zu einer Gefäßerweiterung, zusätzlich im Gewebe zu Neueröffnung und Erweiterung der Kapillaren. Eine Erniedrigung der Viskosität des Blutes, z.B. bei Anämie, ermöglicht ebenfalls eine Mehrdurchblutung, solange das Druckgefälle erhalten bleibt. Weitere wesentliche Faktoren sind die von der Gewebsseite. Durch eine Abnahme des O_2 -Druckes bzw. eine Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration oder des CO_2 -Partialdruckes kann vom Gewebe aus eine Erweiterung der Kapillaren und der vorgeschalteten Gefäße und damit eine Mehrdurchblutung ausgelöst werden. Nach HENSEL erreicht im Muskel die reaktive Hyperämie nach 3 Minuten Drosselung etwa das Fünffache der mittleren Ruhedurchblutung, während sie an der Haut nur 10 - 20 % beträgt.

Die Dauer der Hyperämie ist von der Drosselungszeit abhängig, die im allgemeinen so groß ist, daß die eingegangene "Blutschuld" annähernd quantitativ gedeckt wird. DORNHORST und WHELAN konnten durch künstliche Drosselung während des Hyperämieversuches zeigen, daß schon $1/3$ der Blutmenge genügt, um die Stoffwechselschuld zu decken.

Die Faktoren von der Gefäßseite, wie deren Dehnbarkeit, Autonomie und nervöse Vasomotorik, schließen nach REIN und SCHNEIDER den Ring des Steuerungskomplexes der peripheren Durchblutung. Die Vasomotorik interferiert sehr stark mit den bisher erwähnten Faktoren. So wird durch eine Erhöhung des CO_2 -Partialdrucks im Blut der zentrale Vasomotorentonus erhöht, so daß es zur Interferenz einer zentral-vasokonstriktorischen mit einer peripher-dilatatorischen Wirkung kommt. Das Resultat dieser Interferenz muß in den verschiedenen Gefäßgebieten unterschiedlich sein, je nachdem wie stark der Einfluß der Vasomotorik ist. HENSEL betrachtete die periphere Durchblutung als eine Größe, die der Organismus nicht etwa möglichst konstant zu halten strebt, sondern im Gegenteil stark variiert, um die Konstanz anderer, übergeordneter Größen zu ermöglichen. In der Regelungsterminologie ausgedrückt, wird die periphere Durchblutung also nicht "geregelt", sondern "gesteuert" und zwar hauptsächlich im Dienste dreier großer physiologischer Systeme: des Stoffwechsels, der Temperaturregelung und der Blutdruckregelung, die oben schon kurz interpretiert wurden. Da alle drei ein gemeinsames "Stellglied" steuern, die Gefäßweite, kommt es dort zu komplizierten Interferenzen zwischen den Einflüssen der einzelnen Regelkreise, wobei meist der Stoffwechsel die führende Rolle hat, in zweiter Linie die Temperaturregelung. Die Regelung des zentralen Blutdruckes ist mehr

ein untergeordnetes Hilfsmittel für die Steuerung der peripheren Durchblutung im Dienste der beiden anderen Funktionen, was sich z.B. im Hitzekollaps zeigt, bei dem die thermoregulatorischen Einflüsse auf die Hautdurchblutung die pressoregulatorischen überwiegen (REIN, SPRINGORUM).

Nach Messungen mit der Verschlußplethysmographie an muskelreichen Extremitätenteilen (Wade, Unterarm) beträgt die Ruhedurchblutung etwa $2 - 3 \text{ cm}^3/100 \text{ cm}^3/\text{min}$ (BARCROFT und SWAN; BARCROFT, BOCK, HENSEL und KITCHIN). Die Durchblutungsgröße der Extremitäten hat ein Maximum etwa in Herzhöhe. Werden sie höher gehalten, so nimmt die Durchblutungsgröße ab, was sich zwangslos aus der Hydrodynamik der querdehnbaren Gefäße erklärt, während die Durchblutungsabnahme in herabhängenden Gliedmaßen nur durch eine aktive Vasokonstriktion erklärlich ist, da rein passiv die Durchblutung zunehmen müßte. GASKELL und BURTON nehmen an, daß diese Vasokonstriktionen lokalreflektorisch durch die gedehnte Venenwand ausgelöst werden. SCHROEDER schätzt, daß im ruhenden Muskel etwa 50 % der Blutmenge durch die arteriovenösen Anastomosen fließen.

Die Muskeldurchblutung ist in erster Linie eine Angelegenheit des lokalen Stoffwechsels. Für die Auslösung der nutritiven Mehrdurchblutung macht man vor allem "Katabolite" verantwortlich. Angriffspunkt der Katabolite sind vorwiegend die Sphinkter der Netzkapillaren ("true capillaries"), während die Stromkapillaren ("arterio-venous capillaries") dauernd geöffnet bleiben (ZWEIFACH). Eine Mehrdurchblutung von einigen 100 % ist nur bei gleichzeitiger Öffnung der Arteriolen möglich. Während die Katabolite in erster Linie an den Kapillaren angreifen, sind der Hauptangriffspunkt der vasomotorischen Nerven die Arteriolen. Die Hautdurchblutung steht hauptsächlich unter vasomotori-

schen Einflüssen. Hautgefäße, vorwiegend der Extremitätenenden, unterliegen in der Ruhe einem starken, vasokonstriktorischem Tonus. Die Muskelgefäße des Menschen gehorchen in der Ruhe ebenso einem mäßigen sympathischen Vasokonstriktorentonus. Durch den Fortfall des Konstriktorentonus nimmt die Ruhedurchblutung nur um durchschnittlich 80 % zu im Gegensatz zu der mehr 100 %igen katabolischen Zunahme. Die Vasodilatoren laufen wie die Konstriktoren im Grenzstrang und ziehen mit den gemischten Nerven zum Muskel. Ein Zentrum für diese Fasern wurde im Hypothalamus gefunden (HENSEL).

III. DIE ALLGEMEINE WIRKUNG DER WEIBLICHEN SEXUALHORMONE AUF DEN UTERUS

Die Endometriumdurchblutung am Augenkammertransplantat beobachtete MARKEE nach verschiedenen Hormongaben. Nach 0,2 mg Östradiol in öliger Suspension intramuskulär stieg die Durchblutungsrate von 0,37 mm/sec auf 0,425 mm/sec innerhalb von 6 Stunden beim ovariectomierten Tier an, wobei die größere Zunahme in den ersten Stunden erfolgte. Weiterhin sah MARKEE am Endometrium 20 Minuten nach intramuskulärer Applikation eine maximale Hyperämie. Das konnte PRILL auch am menschlichen Endometrium nachweisen. Schon 2 bis 4 Minuten nach der intramuskulären Injektion trat eine Durchblutungszunahme ein. Nach 20 bis 30 Minuten ist in den meisten Fällen eine gewisse Konsolidierung der hyperämisierenden Wirkung vorhanden.

Die Durchblutung des Endometriums ist nach PRILL zyklusabhängig. Er fand eine laufende Zunahme der Blutkonvektion

in der Proliferationsphase. Um die Ovulation herum erreichte die Durchblutung ihren maximalen Wert, der prämenstruell wieder abnahm. Nach 5 mg Östradioldipropionat i.m. kommt es nach PRILL am Endometrium innerhalb von 30 Minuten zu einer Mehrdurchblutung von 200 % und darüber. Ferner fand PRILL am menschlichen Myometrium nach Verabfolgung von 1 und 5 mg Östradiolbenzoat i.m. eine deutliche Verstärkung der Durchblutung, gemessen an der Wärmeleitzahl. Die Mehrdurchblutung betrug in diesem Falle bis zu 100 %. Die Durchblutungswirkung war in Fällen nach ausgeräumten Abort mit noch aufgelockertem Uterus besonders deutlich.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Zufuhr von weiblichen Sexualhormonen eine intensive Durchblutungssteigerung am Genitale hervorruft.

IV. BISHERRIGE UNTERSUCHUNGEN, BEOBACHTUNGEN UND ERGEBNISSE DER WIRKUNG DER WEIBLICHEN SEXUAL- HORMONE AUF DIE PERIPHERE DURCHBLUTUNG

BURGER, HAGER und ZIMMERMANN haben bei Farbstoffversuchen an der Maus im Rahmen von Entzündungsversuchen gefunden, daß das Follikelhormon die Durchlässigkeit der Körpergefäße erhöht, was sie auch am Endometrium-Augenvorderkammertransplantat eines Kaninchens mit zurückgebildeten Endometriumgefäßen nach Applikation von 1 mg Östronsulfat i.v. in Form einer Dilatation beobachten konnten. Bei einem weiblichen Kaninchen, dem die Ovarien belassen worden waren, stellten sie nach i.v. Injektion von 1 mg Östronsulfat ebenfalls eine Durchlässigkeitssteigerung der Endometriumgefäße fest. Bei einem weiteren kastrierten Tier wurde 0,1 mg Östronsulfat gegeben. Die Durchlässig-

keitssteigerung der Gefäße war geringer als bei einem nichtkastrierten Tier. Nach RICKER bestehen zwischen Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung allgemeine Beziehungen.

Ferner haben RICHTER und ALBRICH über die Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf Permeabilitätsvorgänge an den Körpergefäßen berichtet. Die Verfasser konnten bei infantilen, juvenilen und männlichen kastrierten Kaninchen nach Verabreichung von 100 bis 1275 B.E. Östradiolbenzoat oder 800 - 2000 E Östradiolglucosid-phosphorsaurem Natrium eine signifikante allgemeine Permeabilitätssteigerung der Gefäße nachweisen. Eine erhöhte Durchblutung des Gefäßgebietes des Ohres beim Kaninchen unter dem Einfluß des Follikelhormons beobachtete RUPP, das eine eigene blutgefäßerweiternde Wirkung besitze. REYNOLDS und FOSTER fanden eine Dilatation von Kapillaren am Ohr von ovariektomierten Kaninchen nach Applikation von weiblichen Sexualhormonen. MORTIMER, WRIGHT und COLLIP und MORTIMER und andere berichteten von einer vermehrten Nasenschleimhautdurchblutung nach Gabe von weiblichen Sexualhormonen. Vor einigen Jahren wurde von BURGER, HAGER und ZIMMERMANN bei männlichen, weiblichen und kastrierten weiblichen Kaninchen die von EHRLICH beobachtete Ausscheidung i.v. oder s.c. injizierten Fluoresceins in die Augenvorderkammer in ihrem zeitlichen und quantitativen Verlauf mittels eines optischen Meßverfahrens vor und nach Sexualhormonbehandlung verfolgt. Mit physiologischen Dosen von Follikelhormon gelang es nicht, eine Permeabilitätserhöhung der Augengefäße hervorzurufen. Erst mit Dosen von 1 - 5 mg je Tier (0,4 - 1,7 mg/kg) konnten sie eine geringe, jedoch statistisch gesicherte Permeabilitätssteigerung erzeugen.

Nach LOESER, JORES, MÜHLBECK, UFER und WENNER wirken die weiblichen Sexualhormone im Sinne einer Erweiterung auf die peripheren Blutgefäße. TSCHERNE stellte beim Menschen ebenfalls eine deutliche durchblutungssteigernde Wirkung nach Zufuhr von weiblichen Sexualhormonen fest. 20 bis 30 Min. nach Einspritzung des Hormons verspürten die betreffenden Personen ein allgemeines Wärmegefühl, wobei TSCHERNE einen Temperaturanstieg an der Oberfläche bis zu 2 Grad messen konnte. Bei Männern setzte nach REYNOLDS und FOSTER eine vermehrte Hautdurchblutung einige Minuten nach Injektion von weiblichen Sexualhormonen ein: Das Fingervolumen nahm kontinuierlich 30 min. lang zu und hielt 2 Stunden lang an. Weiterhin beobachteten REYNOLDS, KAMINESTER, FOSTER und SCHLOSS nach Applikation von weiblichen Sexualhormonen bei Frauen in der Menopause mit Hitzewallungen eine vermehrte Hautdurchblutung. EDWARDS und DUNTLEY fanden bei ovariectomierten Frauen eine Verminderung der Vaskularisation. Bei Applikation von weiblichen Sexualhormonen sahen sie eine Zunahme der Hautdurchblutung am Rumpf und an Armen. Die menschliche Haut reagiere auf Gabe von weiblichen Sexualhormonen in ihrer Gesamtheit.

Nach RATSCHOW und ZUR HORST-MEYER kommt es in der 2. Zyklusphase nach Injektion von 5 mg Progynon besonders an den unteren Gliedmaßen zu einem Anstieg der Oberflächenwärme von 4 - 5 Grad, die auch längere Zeit anhält. HEIDELMANN und ZUR HORST-MEYER haben nun in zahlenmäßig ausreichenden Untersuchungen die mittlere Wiedererwärmungszeit nach Abkühlung der Hände in 15 Grad kaltem Wasser geprüft. Sie fanden, daß die Reaktionszeit in der 1. Phase der Menstruation durch Follikelhormon verlängert wird, d.h. die Neigung zur Arteriolenenerweiterung ist herabgesetzt. In der 2. Phase bleibt die Wiedererwärmungszeit entweder mit

15 bis 20 Min. normal, oder wird sogar verkürzt. In dieser Phase, aber auch nur im unmittelbaren Prämenstruum, sind auch die früheren Befunde von ALTENBURGER und PETZOLD richtig. Beide fanden nämlich, daß Follikelhormone den nach Rauchen einer Zigarette auftretenden Temperaturabfall der Haut verhindern. RATSCHOW und ZUR HORST-MEYER erwähnen ferner, daß nach arterieller Blutsperre bekanntlich die reaktive Wiedererwärmung der Oberfläche erst 30 bis 40 Sekunden später auftrate als die reaktive Hyperämie. Nach Injektion von 5 mg Follikelhormon verkürzt sich diese Differenz bei Männern und Frauen im Prämenstruum auf 8 bis 10 Sekunden.

Auf therapeutischem Sektor erreichte TEITGE durch Behandlung mit Follikelhormin klinisch gute Erfolge bei Krankheitsbildern, die in das Gebiet der Endangitis obliterans gehören und mit Gefäßstörungen einhergehen. Mit Östron (täglich 0,5 mg per os) und Kallikrein (Pankreasenzym täglich abwechselnd parenteral und per os) bei Männern oder Methyltestosteron-Äthinylöstradiol-Kombination (1 Depot-Ampulle jeden 10. Tag) und Östron und Kallikrein bei Frauen hatte MOLLER bei 627 Männern und 142 Frauen gute Erfolge aufzuweisen: in 10 % der Fälle zeigte sich völliges Verschwinden der peripheren Durchblutungsstörungen, in 65 % deutliche objektive Besserung und in 10 % deutliche subjektive Besserung. Nur bei 15 % der Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen wurde keine wesentliche oder nur eine vorübergehende Besserung erzielt. Bei weiteren 96 Patienten mit Gangrän im Bereich der minderdurchbluteten Extremität wurden 69 so weit wieder hergestellt, daß sie nicht amputiert zu werden brauchten. Bei den Kranken, die außer ihren Extremitätenbeschwerden noch an Angina pectoris litten, beobachtete MOLLER eine Milderung oder ein seltenes Auftreten der Anfälle.

Kapillarmikroskopisch sind eine zahlenmäßige Zunahme der durchströmten Kapillaren aller Hautpartien und eine Erweiterung der kleinsten Gefäße nach RATSCHOW und KOHNERT nachweisbar. Nach RATSCHOW ist nicht sicher erwiesen, daß die weiblichen Sexualhormone die Gefäßweite der Peripherie direkt beeinflussen. Andererseits leugnet RATSCHOW die Affinität der weiblichen Sexualhormone zur peripheren Durchblutungsregelung nicht.

CAZZOLA und PRASSOLI untersuchten die Kapillaren in der Schleimhaut der großen Labien nach dem Prinzip der Auflichtmikroskopie zu den verschiedensten Zeiten des Zyklus bei gesunden Frauen ohne endokrine Ausfallerscheinungen. Sowohl bei Anwendung von Follikelhormon wie auch nach Progesteron in hohen Dosen konnte eine sehr merkbare Kapillarerweiterung erzeugt werden, nur war die Wirkungsdauer des letzteren kurzfristiger.

Zusammenfassend ist zu bemerken, daß im Experimente beim Tier (Ratte, Kaninchen, Affe) eine dilatierende Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf die Gefäße (Endometrium, Endometrium-Augenvorderkammertransplantat, Ohr, Nasenschleimhaut) gefunden wurde. Ähnliche Ergebnisse brachten auch Versuche am Menschen, wo die Gabe von weiblichen Sexualhormonen beim Mann und bei der Frau eine Mehrdurchblutung des Fingers, der Haut am Rumpf und Arm und der Labien zur Folge hatte. Ebenso sah man klinisch gute Behandlungserfolge bei Angina pectoris, klimakterischen Ausfallerscheinungen und Gefäßstörungen.

V. Untersuchungsmethodik

GIBBS hat im Jahre 1933 erstmals eine Methode zur Bestimmung der Gewebsdurchblutung mit Thermoelementen angegeben, die von GRAYSON und besonders von HENSEL und seinem Mitarbeiterkreis weiterentwickelt wurde. Die theoretische Grundkonzeption ist die Tatsache, daß ein stationär geheizter Körper durch ein strömendes umgebendes Medium in seiner Temperatur geändert wird.

a) Physikalische Grundlagen

Bringt man in ein unendlich ausgedehntes Medium von konstanter Temperatur einen wärmeren Körper, so wird von diesem Wärme an das Medium abgegeben. Die Größe dieses Wärmestromes ist abhängig von der Temperaturdifferenz zwischen Körper und Medium (ϑ), von der Wärmeleitzahl (λ) des Mediums und von einer Konstanten (K), die von der Geometrie des Körpers abhängig ist. Wird nun ständig, z.B. durch elektrische Aufheizung, dem Körper Wärme zugeführt, so wird sich ein stationärer Zustand einstellen, indem die zugeführte Wärme gleich der vom Körper an das Medium abgegebenen Wärme ist. Die pro Zeiteinheit zugeführte Wärmemenge errechnet sich als Produkt aus elektrischer Leistung ($R \times I^2$) und elektrischem Wärmeäquivalent (K^2). Es gilt also nach GRAYSON folgende Gleichung:

$$K_2 \times J^2 \times R = K_1 \times \vartheta \lambda$$

Da in der Versuchsanordnung K_1 und K_2 sowie R durch Eichung in einer Konstanten k zusammengefaßt werden, ergibt sich

für alle künftigen Berechnungen die Formel der Wärmeleitzahl mit

$$\lambda = \frac{k \times J^2}{\vartheta}$$

Ist die Konstante für den betreffenden Meßkörper bestimmt oder bekannt, so kann nach der obigen Gleichung die Wärmeleitfähigkeit des Mediums bestimmt werden. Die Wärmeleitzahl wird in $\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ gemessen, wobei lediglich der durch Wärmekonvektion bedingte Wärmeabtransport berücksichtigt wird (HENSEL und BOCK). Eine Beziehung zu den üblichen Durchblutungsmaßen $\text{ml}/100 \text{ mg} \cdot \text{min}$ oder $\text{cm}^3/100 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}$ ist nur dann möglich, wenn eine direkte Beziehung zwischen Stromzeitvolumen und Wärmeleitzahl erwiesen ist. Weitere grundsätzliche physikalische Erörterungen finden sich bei GRAYSON sowie HENSEL, RUFF und GOLENHOFEN.

b) Anwendung des Prinzips auf lebendes Gewebe

Während der Wärmeabtransport in festen Substanzen nur von der spezifischen Eigenschaft des Stoffes (Wärmeleitzahl) abhängig ist, tritt in lebendem Gewebe noch ein zusätzlicher Wärmeabtransport durch das vorbeiströmende Blut (Wärmekonvektion) auf. Wärmeleitfähigkeitsmessungen im lebenden Gewebe ergeben daher stets einen höheren Wert (Scheinleitzahl nach BÜTTNER) als die Wärmeleitzahl des nicht durchbluteten Gewebes. Maßgebend für die Änderung der Wärmeleitzahl bei konvektivem Wärmetransport ist die Wärmeübergangszahl an der Grenzschicht Blut-Gefäßwand. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die Durchblutungsgröße noch keinen direkten Bezug auf die nutritive Gewebsversorgung erlaubt, da die Kapillarfiltration, also

die Veränderung der austauschenden Kapillarfläche und die hydrostatischen und osmotischen Druckdifferenzen zwischen beiden Seiten der Kapillarwand, eine entscheidende Rolle spielen (STARLING-HEIDENHAIN'sche Gleichung; Lit. bei RENKIN und PAPPENHEIMER).

Die komplexe Größe der Wärmeleitzahl setzt sich aus dem konduktiven und konvektiven Wärmeabtransport sowie der Wärmestrahlung zusammen, wobei die letztere vernachlässigt werden kann. Da auch die Blutfülle des Muskels (Blutkonduktion) nur zu einer ganz unerheblichen Veränderung der Wärmeleitzahl führt (HENSEL und BOCK), kann praktisch direkt von der Änderung der Wärmeleitzahl auf eine Änderung der Durchströmungsgröße geschlossen werden.

Die menschliche Muskulatur und die Uterusmuskulatur in situ erfüllen die nach diesem Prinzip bestimmten Bedingungen nicht ideal. Nach den Untersuchungen von GRAYSON, GRAF und ROSELL sowie HENSEL und RUEF beeinträchtigen die fehlenden Voraussetzungen der Homogenität des Gewebes, der unendlich großen Ausdehnung und konstanten ubiquitären Temperatur des Mediums aber unsere Untersuchungen nicht wesentlich.

c) 1. Wärmeleitsonde zur Messung der Muskeldurchblutung

Die Wärmeleitsonde besteht aus einer mit Kopfstück versehenen Hohnadel von 60 mm Länge und 0,9 mm Außendurchmesser. Im Lumen der Nadel befinden sich

ein Heizsystem,

bestehend aus einem in der Sondenspitze befindlichen Heizdraht. Der Heizstrom wird einem besonderen Netzanschlußgerät entnommen;

ein thermoelektrisches Meßsystem,

bestehend aus einem Eisen-Konstanten-Thermoelement, dessen eine Lötstelle sich an der geheizten Spitze befindet und

mit ihr metallischen Kontakt hat. Die Gegenlötstelle ist 10 mm weiter proximal gelegen. Sämtliche Drähte sind durch Glaskapillaren isoliert.

Die aufgeheizte Sondenspitze stellt den erwärmten Körper dar, dessen Temperatur sich auf die in der Spitze befindlichen Lötstelle des Thermoelementes überträgt. Die in 10 mm Entfernung befindliche Gegenlötstelle nimmt eine Temperatur an, die der des umgebenden Mediums gleichzusetzen ist. Damit sind alle Größen meßbar, die notwendig sind, um nach oben genanntem Prinzip die Wärmeleitzahl zu bestimmen. Bezüglich Konstruktionszeichnung und Schalt-schema der Wärmeleitsonde sei auf die Gebrauchsanweisung der HARTMANN & BRAUN AG FRANKFURT/MAIN verwiesen.

Genauerer über die Konstruktion der Wärmeleitsonde findet sich in der Arbeit von HENSEL und RUEF.

2. Meßkopf als flaches Zweiplattenelement zur Messung der Hautdurchblutung

Typ P 1 ist das Standard-Element zur kleinflächigen Messung der Hautdurchblutung am Menschen. Der Außendurchmesser des ringförmigen Meßkopfes beträgt 13 mm, die Gesamthöhe 2,6 mm. Die aus Feingold bestehenden 2 Kontaktplatten an der Unterseite der Meßfläche des Meßkopfes stehen mit einem Heizsystem und einer Thermobatterie in Verbindung, die mit dünnen isolierten Kupferlitzen verlötet, in einem PVC-Schlauch aus dem Meßkopf herausgeführt werden.

Die Dicke der Lederhaut, also des durchbluteten Teiles der Haut, beträgt beim Menschen durchschnittlich 1,7 bis 2,0 mm. Die nichtdurchblutete Epidermis ist durchschnittlich 0,07 bis 0,17 mm dick. Die an excidierten Hautstücken

und an verschiedenen Hautstellen in situ während arterieller Drosselung gemessenen Wärmeleitzahlen liegen zwischen 9,2 und 11,9 λ .

3. Lagerung der Versuchsperson bei Messung der Hautdurchblutung

Für die Lagerung der Versuchsperson, vor allem für längere Versuche, gelten im wesentlichen die in Abschnitt "Muskel-durchblutung" gegebenen Richtlinien. Da die Oberflächenelemente weniger empfindlich gegen Lageänderungen des Körpers sind, ergeben sich im Vergleich zur Messung mit Muskelsonden gewisse Erleichterungen. Auch können die Meßorte stärker verliert werden, da die kleinen flachen Hauth-elemente praktisch in jeder Position gleich gut anliegen. Nach dem Anlegen der Elemente verpackt man die betreffenden Hautstellen in Watte, nicht nur die Meßstelle, sondern ein größeres Areal oder meist die betreffende Extremität. Die Raumtemperatur wird zwischen 20 und 22 Grad konstant gehalten.

Vor dem Anlegen des Meßelementes wird ein Tropfen 50 %igen Glycerin-Wasser-Gemisches auf die zu messende Hautstelle gebracht, um die obersten Hautschichten zu durchfeuchten und einen guten thermischen Kontakt mit dem Meßelement herzustellen. Nach dem Aufsetzen des Wärmeleitfühlers wird dieser zunächst ohne jedes Andrücken durch Heftpflasterstreifen locker überklebt, so daß er gegen Verschiebung und Verkantung gesichert ist. Erst danach wird ein größerer Wattebausch, der das Element allseits überdeckt, aufgelegt und mit strafferen Heftpflasterstreifen fixiert.

Besonders ist darauf zu achten, daß das Element mit seiner ganzen Fläche gleichmäßig aufliegt. Stärkerer Druck, der die Hautdurchblutung beeinträchtigt, wird vermieden.

Der zwischen Meßfühler und Leukoplaststreifen eingelegte Wattebausch bewirkt eine gleichmäßige Druckverteilung auf den Meßkopf und hat darüber hinaus den Vorteil, thermische Störungen aus der Umgebung des Meßelementes fernzuhalten. Sofern Venen an der Hautoberfläche sichtbar sind, wie etwa am Unterarm, wurde die Meßstelle so gewählt, daß sie nicht von Venen durchzogen wurde. Während des Versuchs wurden Verschiebungen des Oberflächenelementes vermieden. An der Haut war das Anlegen der Meßelemente und das Auffinden einer günstigen Lage wesentlich unproblematischer als im Muskel.

Die Durchblutungsverhältnisse der Haut sind homogener, arterielle Elementlagen kommen nicht vor, und venennahe Lagen ließen sich wegen der Sichtbarkeit der Hautvene leicht vermeiden. Die Lage der Meßelemente auf der Haut konnte man beliebig verändern, um die günstigste Position zu finden. Für die Prüfung der Elementlage gelten sinngemäß die für die Muskelsonde beschriebenen Tests und Kriterien. An den oberen Extremitäten war die Drosselung mit einer Blutdruckmanschette ohne Schwierigkeiten möglich.

4. Temperaturmessung der Haut

Knopfsondenähnliche Hautfühler zur Messung der Temperatur mit dem THERMORAPID-GERÄT wurden am Kopf, an Brust, Hals, Unterarm und Oberschenkel auf die bloße Haut mit Leukoplast aufgeklebt. Mit dem Thermorapid-Gerät können insgesamt 10 Körperstellen abgegriffen werden. Es mußte lediglich von einem Hautmeßfühler auf den anderen umgeschaltet werden, d.h. eine momentane Temperaturmessung erstreckte sich nur auf einen Hautmeßfühler und somit auf eine einzige Körperstelle.

d) Lagerung der Versuchsperson bei Messung der Muskel- und Hautdurchblutung

Die Versuchsperson nahm auf einem gut gepolsterten Untersuchungswiwan für etwa 2 - 4 Stunden in vollkommener Entspannung der Muskulatur eine bequeme Lage ein. Weitere Einzelheiten wie Anlegen einer pneumatischen Manschette mit Preßluftreservoir am Oberarm und Oberschenkel sowie Lagerung dieser Extremitätenteile sind nach der Versuchsanordnung von GOLENHOFEN, HENSEL und HILDEBRANDT durchgeführt worden.

e) Einstich der Wärmeleitsonde

Die günstigsten Partien für die Messung der Muskeldurchblutung sind Wade und Unterarm wegen der kräftigen Muskulatur und der Möglichkeit, bequem proximal der Meßstelle eine vorübergehende Durchblutungssperre durchführen zu können. Für Untersuchungen am Unterarm sind die proximalen Partien des Musculus brachioradialis sowie der Extensorengruppe am besten geeignet. Bei meinen Messungen wurde die Muskel-Wärmeleitsonde prinzipiell nur in den Unterarm eingestochen.

f) Beurteilung der Sondenlage

Nach Einstich der Wärmeleitsonde wird diese mit dem vorgeheizten Kompensationsgerät verbunden (Schalterstellung "Vorheizen"). Zunächst wird jetzt der Nullpunkt des Registrierinstrumentes auf die Mitte der Skala eingestellt und registriert (Schalterstellung "Vorkompensieren"). Nach Einstellung der Null-Lage wird der Kurzschluß im Sondenmeßkreis aufgehoben (Schalterstellung "Null"). Das

Registrierinstrument zeigt die zwischen den beiden Lötstellen der Sonde herrschende Temperaturdifferenz an. Sein Zeigerausschlag entspricht dem Gradienten und wird als Nullpunkt für die Errechnung der Wärmeleitzahl benötigt.

Die Sonde kann jetzt aufgeheizt werden (Schalterstellung "Heizen"). Gebräuchlich ist eine Übertemperatur von $3 - 4^{\circ}\text{C}$. Die Heizleistung muß konstant gehalten werden. Bei der notwendigen Empfindlichkeit des Registrierinstrumentes von $0,5 - 1,0$ Grad über die gesamte Skala führt eine derartige Aufheizung zu einem Ausschlag des Instrumentes über den Anzeigebereich hinaus. Durch Regulieren der dem Netzanschlußgerät entnommenen Kompensationsspannung wird der Ausschlag so weit kompensiert, daß er wieder im Anzeigebereich des Registrierinstrumentes liegt (Schalterstellung "Kompensieren"). Die Größe der benötigten Kompensationsspannung wird abgelesen. Da die Größe der Wärmeleitzahl noch keinen Rückschluß auf die Durchblutung zuläßt, muß die Drosselungsreaktion ermittelt werden. Dies wird durch die arterielle Drosselung von 3 Minuten erreicht, bei der darauf zu achten ist, daß der nötige Manschettendruck möglichst schnell erreicht wird. Es wird aus diesem Grunde eine Preßluftflasche mit Reduzierventil verwendet. Der dadurch bewirkte Abfall der Wärmeleitzahl entspricht der Größe des Ischämiewertes. Als Kriterium einer brauchbaren Sondenlage gilt der möglichst rasch erfolgende Abfall der Wärmeleitzahl bei arterieller Drosselung und eine konstant bleibende Durchblutungsgröße während der Drosselung. Das Verhältnis von Ruhedurchblutung zu reaktiver Hyperämie soll im Durchschnitt $1:5$ sein.

Ist nach den genannten Kriterien die Sondenlage zur Messung unbrauchbar, so muß sie verändert werden. Zunächst kann man dazu die Sonde um 5 - 10 mm zurückziehen. Je nach Tiefe des Einstichs kann das Zurückziehen wiederholt werden. Ist dieses Vorgehen erfolglos, so zieht man die Sonde in die Subcutis zurück und führt sie in neuer Richtung wieder in den Muskel ein.

g) Fortlaufende Messung der Muskeldurchblutung

Hier kommen auch die bei guten Sondenlagen praktisch stets vorhandenen rhythmischen Spontanschwankungen der Muskeldurchblutung zur Darstellung (GOLENHOFEN und HILDEBRANDT). Langfristige Änderungen der Ruhedurchblutung überschreiten nur selten den Betrag von 20 %, doch empfiehlt es sich, die Größe der Ruhedurchblutung erst nach Beobachtung mehrerer arterieller Drosselungen zu definieren. Darüber hinausgehende Spontanschwankungen lassen sich häufig als reaktiv bedingt erkennen.

h) Auswertung der Meßergebnisse

Die Lage des Gradienten (s.o.) ist die Null-Lage für die Berechnung der durch Sondenheizung hervorgerufenen Über-temperatur. Zur Einstellung der Null-Lage wurde von mir meist ein Kompensationsstrom von $0,2^{\circ}\text{C}$ gewählt. Wird nach Aufheizung der Sondenspitze (Ausschlag nach unten) zur Rückführung des Ausschlages in den Anzeigebereich die Kompensation um $3,5^{\circ}\text{C}$ auf insgesamt $3,7^{\circ}\text{C}$ erhöht, so beträgt für Kurvenpunkte, die in Höhe der Gradientenlinie liegen, die durch Heizung bedingte Übertemperatur $\vartheta = 3,5^{\circ}\text{C}$. Damit ist die Lage der ϑ -Skala gegeben. Der Maßstab dieser Skala entspricht der Empfindlichkeit

des Registrierinstrumentes. Aufgrund der gewonnenen $\mathfrak{J}$ -Skala lassen sich nun aus einem fertiggestellten Diagramm aufgrund der Formel $\lambda = \frac{k \times I^2}{\mathfrak{J}}$ die verschiedenen Wärmeleitzahlen (λ) ablesen. Somit wird nun neben der $\mathfrak{J}$ -Skala auch eine λ -Skala errichtet. Einen Abfall der Wärmeleitzahl λ erzielt man durch die 3 Minuten dauernde arterielle Drosselung. Die Ruhedurchblutung ist mit 100 % angegeben. Nun kann man eine %-Skala mit Hundertzahlen zeichnen und so die Wärmeleitzahl (λ), d.h. die Durchblutungsgrößen in % der Ruhedurchblutung ablesen.

VI. Untersuchungsgut

Für die fortlaufenden Messungen der Haut- und Muskeldurchblutung mit dem Fluvographen standen insgesamt 54 Versuchspersonen zur Verfügung. 22 Frauen zeigten einen normalen Zyklus. 8 Patientinnen hingegen wiesen einen verlängerten oder verkürzten Zyklus auf. 10 Frauen wurden in der I. Phase ihres Zyklus gemessen, 16 in der II. Phase. 24 Frauen der Versuchspersonen befanden sich in der Menopause, die in 8 Fällen durch Ovariectomie und in 13 Fällen durch Radium-Röntgenbestrahlung eingetreten war. Bei 11 präklimakterischen und klimakterischen Frauen wurden speziell die Durchblutungsgrößen während der Hitzewallungen an verschiedenen Körperstellen zum Vergleich quantitativ erfaßt.

Bei 21 Personen wurde nur die Hautdurchblutung gemessen, während bei 36 Personen die Haut- und Muskeldurchblutung synchron gemessen wurde. Im allgemeinen wurden die Messungen 150 bis 180 Minuten lang ohne Unterbrechung durch-

geführt, wobei die Versuchspersonen völlig ruhig und bequem auf einem Untersuchungsdiwan liegen mußten.

VII. Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der Durchblutungsgrößen bei Wallungen

Bei 10 Patientinnen mit Hitzewallungen wurden 11 fortlaufende Durchblutungsmessungen durchgeführt. 10 Messungen betrafen die Hautdurchblutung am Unterarm, Kopf, Thorax und Oberschenkel. In jeder Messung konnten aus technischen Gründen die Durchblutungsgrößen zweier Körperstellen gleichzeitig registriert werden. Während der Wallungen kam es immer zu einer gleichzeitigen und gleich großen Mehrdurchblutung der Haut an 2 beliebig abgegriffenen Körperstellen wie Unterarm und Kopf, Unterarm und Thorax, Kopf und Thorax oder Kopf und Oberschenkel. Im Durchschnitt betrug die Zunahme der Hautdurchblutung während einer Wallung 1 bis 2 λ (Wärmeleitzahl) oder 30 bis 50 % der Ruhedurchblutung, wie Abb. 1 zeigt, die eine dieser Messungen bei Wallungen darstellt. Die Zunahme der Durchblutung begann in den meisten Fällen 4 bis 5 Sekunden vor der subjektiven Angabe der Patientinnen, daß eine Wallung eintrete. Nur bei einer Versuchsperson wurden die Haut- und Muskeldurchblutung gleichzeitig am Unterarm gemessen, wobei die Zunahme der Muskeldurchblutung während der Wallungen sich zwischen 80 und 120 % der Ruhedurchblutung bewegte, während die Hautdurchblutung während der Wallungen eine geringere Zunahme zeigte, die Werte zwischen 30 und 50 % der Ruhedurchblutung erreichte. Einer Patientin gab ich kurz vor einer Wallung eine Tasse heißen Tee

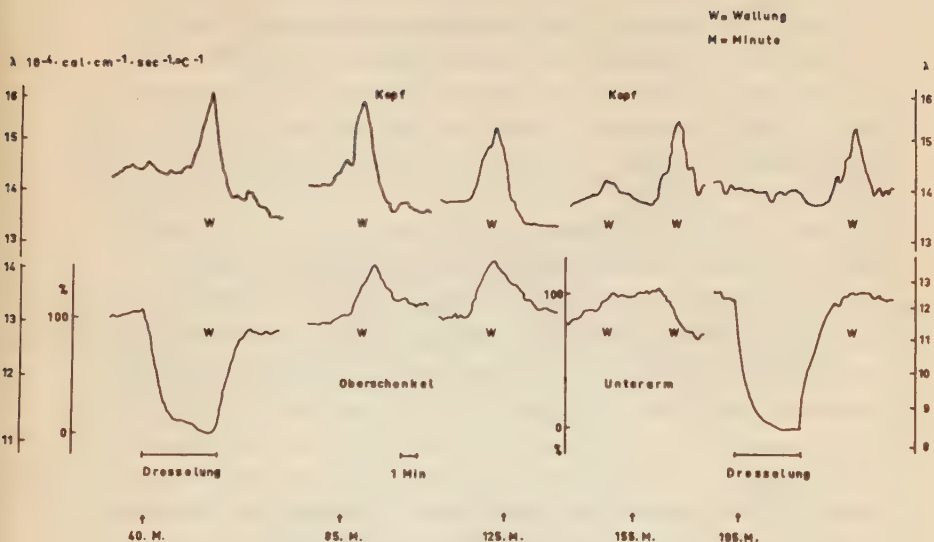


Abb. 1: Registrierung fortlaufender Durchblutungs-
messungen der Haut am Kopf, Oberschenkel
und Unterarm bei klimakterischen Wallungen (W)

zu trinken. Dabei kam es während einer kurz danach auftretenden Wallung zu einer Mehrdurchblutung der Haut am Unterarm, die 280 % der Ruhedurchblutung erreichte. 6 Frauen gaben während ihrer Wallungen ein Hitzegefühl am ganzen Körper an, während 3 vorwiegend nur Kopf und Beine heiß fühlten (Tab. 1 S.53). Bei 2 anderen Versuchen schilderte die eine Patientin Hitzegefühl im Kopf-, Thorax- und Bauch-

bereich, während die andere über Hitzegefühl im Kopf-, Hals-, Brust-, Hände- und Oberschenkelbereich klagte. Während der Registrierung der Wallungen wurde die Hauttemperatur an Kopf, Hals, Thorax, Unterarm, Unter- und Oberschenkel gemessen. Eine durchschnittliche Temperaturerhöhung von 0,5 bis 1,0 Grad C. beobachtete ich für die Dauer der Wallungen.

Die Mehrdurchblutung während der Wallungen, angegeben in Lambda als Wärmeleitzahl, zeigte an den verschiedenen Körperstellen sehr unterschiedliche Werte, die im einzelnen aus Tabelle 1 auf S. 53 und Abb. 1 zu entnehmen sind. Die Wallungen, verglichen unter den einzelnen Versuchspersonen, differierten sehr in ihrer Stärke und waren nicht kongruent mit den subjektiven Angaben der Patientinnen.

Wenn man die Formen der Wallungen in spitze und arkadenförmige einteilt (siehe auch Abb. 1), so muß ich feststellen, daß zum allergrößten Teil die arkadenförmigen Formen der Wallungen überwiegen. Bei der letztgenannten Art der Wallungen trat nach der Mehrdurchblutung während der Wallungen wieder die vorausgegangene Ruhedurchblutung ein. Im Gegensatz dazu stehen die spitzen Formen der Wallungen (siehe in Abb. 1 die ersten 3 Wallungen am Kopfe), wo sich nach der Wallung eine Durchblutungsabnahme für meist 15 Minuten zeigte, ehe sich wieder die Ruhedurchblutung einstellte.

In einigen Fällen konnte durch die obligatorische Drosselung eine Hitzewallung ausgelöst werden.

VIII. Untersuchungen zur quantitativen Ergassung
der Durchblutungsgrößen vor und nach Injek-
tion von Östronsulfat

Bekanntlich kommt es nach Applikation von weiblichen Sexualhormonen zu peripheren Durchblutungsstörungen, wie aus vielen experimentellen und klinischen Untersuchungen bei Durchsicht der Literatur geschlossen werden kann. Bei meinen Untersuchungen verwendete ich das wasserlösliche intravenös injizierbare Östronsulfat, das innerhalb von 10 Minuten eine Wirkung zeigen soll. Es wurden 4 verschiedene Dosierungen gewählt, und zwar 1, 5, 10 und 20 mg.

1. Die i.v. Injektion von 1 mg Östronsulfat bei richtiger Sondenlage wurde bei 6 Frauen vorgenommen. Bei 3 Patientinnen, die in der Menopause waren und bei denen die Ovarialfunktion nicht mehr vorhanden war, und bei 3 anderen Frauen, wo die Ovarialfunktion durch die Radium- und Röntgenbestrahlung seit 6 bis 8 Wochen weitgehend zum Erliegen gekommen war, wurden fortlaufende Durchblutungsmessungen gleichzeitig der Haut und Muskulatur am Unterarm vorgenommen. Die i.v. Injektion von 1 mg Östronsulfat erfolgte im allgemeinen 106 Minuten nach Versuchsbeginn, wie zur Übersicht aus Abb. 2 zu entnehmen ist. Die Messungen dauerten durchschnittlich 150 Minuten. Es wurde keine Zunahme der Durchblutung der Muskulatur und Haut gesehen. Subjektive Nebenwirkungen (siehe Tabelle 2) wurden nicht registriert mit Ausnahme bei einer Patientin, die einige Zeit vor der Injektion auf der Brust schwitzte, was nach Injektion nachließ.

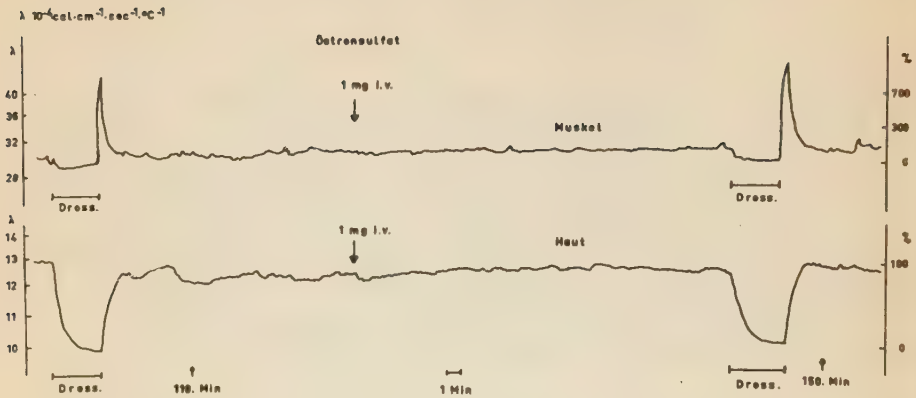


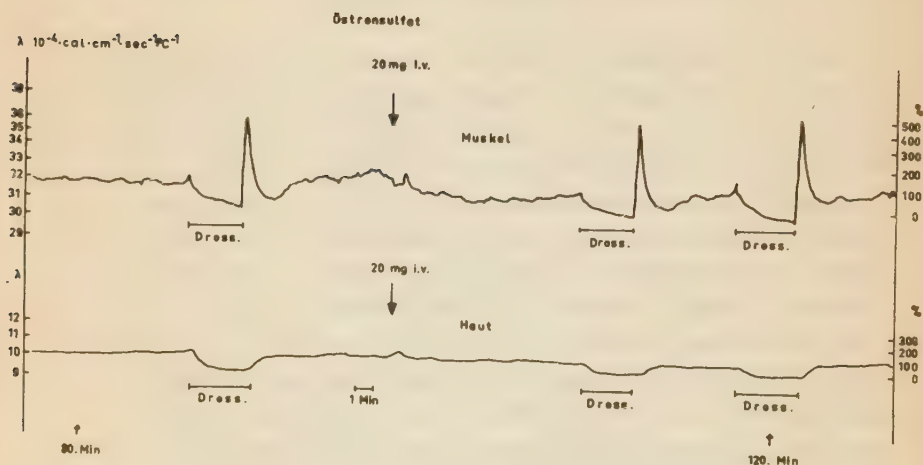
Abb. 2: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur und Haut am Unterarm vor und nach i.v. Injektion von 1 mg Östronsulfat

2. In der folgenden Versuchsserie wurden 7 Frauen 5 mg Östronsulfat i.v. appliziert. Durchblutungsmessungen der Muskulatur und Haut am Unterarm wurden bei 2 Frauen mit Ovarialfunktion und bei 5 Frauen ohne Ovarialfunktion durchgeführt. Die Durchblutung wurde mit dem Fluvographen ebenfalls im Durchschnitt 150 Minuten lang registriert, während im Zeitraum der 100. bis 120. Minute im allgemeinen die i.v. Injektion von 5 mg vorgenommen wurde.

Eine Mehrdurchblutung der Muskulatur und Haut am Unterarm trat nach der Injektion nicht auf, wie Tabelle 3 auf Seite 55 zeigt. Geringe Mehrdurchblutungen fielen noch in die physiologische Schwankungsbreite. Aus Tabelle 3 sind auch keine Besonderheiten und subjektive Nebenwirkungen zu ersehen.

3. In der dritten Gruppe wurde die Wirkung von 20 mg Östronsulfat i.v. verabfolgt. Die Durchblutung von Haut und Muskulatur am Unterarm und Kopf wurde bei 4 Frauen 6 - 8 Wochen nach der Röntgen-Menolyse gemessen. 4 mal wurde insgesamt die Hautdurchblutung am Unterarm registriert, 3 mal die Muskeldurchblutung am Unterarm, 1 mal die Hautdurchblutung am Kopf. 2 Messungen wurden, wie oben schon erwähnt, immer gleichzeitig vorgenommen. Nachdem eine gute Sondenlage gefunden war (Drosselungstest), wurde über einige Zeit eine konstante Ruhedurchblutung beobachtet und danach 20 mg Östronsulfat i.v. langsam injiziert. Nach der Injektion wurde eine eventuelle Wirkung über 30 bis 40 Minuten kontrolliert. Die ganze Messung dauerte ungefähr 150 Minuten. Auch bei diesen Östronsulfatdosen konnte ich keine Mehrdurchblutung von Haut und Muskulatur am Unterarm und Kopf feststellen. Eine dieser Messungen ist in Abb. 3 wiedergegeben. Eine Unverträglichkeit wurde nicht beobachtet. 2 Frauen empfanden Hände und Füße wärmer, einmal verschwanden nach Injektion sogar die Magenschmerzen. Eine andere Patientin wurde nach Injektion lustiger und frischer, und außerdem waren bei ihr die beiden letzten Drosselungen nach der Injektion

von 20 mg wesentlich schmerzvoller. Weitere Besonderheiten sind aus Tabelle 4 S. 56 ersichtlich.



Vergleichende Durchblutungsmessung der Haut und Muskulatur am Unterarm der Frau vor und nach Injektion von 20 mg Östronsulfat

Abb. 3: Vergleichende Durchblutungsmessung der Haut und Muskulatur am Unterarm vor und nach Injektion von 20 mg Östronsulfat

4. In der letzten Gruppe soll geprüft werden, ob nach Östronsulfatmedikation zyklusabhängige Durchblutungsänderungen auftreten. Zwar ist nach den bisherigen Ergebnissen nicht mit einem solchen Ergebnis zu rechnen, aber es sollte ausgeschlossen werden, daß ein unterschiedlicher Hormonspiegel die Wirkung inhibiert.

a)

In der I. Zyklusphase wurden 8 Durchblutungsmessungen mit dem Fluvographen an der Unterarmmuskulatur vorgenommen, 10 Messungen an der Haut des Unterarmes, 2 an der Mamma, 1 an der Haut des Thorax (siehe Tabelle 5 auf S. 57). Bei insgesamt 10 Frauen wurden diese Messungen der Durchblutung durchgeführt. In 8 Fällen kam es zu keiner Mehrdurchblutung nach Applikation von 10 mg Östronsulfat i.v., während bei einer Messung die Durchblutungszunahme noch im Bereich der Schwankungsbreite lag. Eine 37-jährige Frau hatte während der ganzen Messung, also vor und nach Injektion von Östronsulfat, Hitzewallungen an der Haut des Unterarmes und Kopfes. Die Wallungen an der Haut manifestierten sich in einer Durchblutungszunahme von 25 bis 30 % der Ruhedurchblutung, die Wallungen am Kopfe waren noch etwas stärker. Einen Ausschnitt einer dieser vergleichenden Durchblutungsmessungen dieser letzten Gruppe stellt die Abb. 4 dar, wo 2 Stunden nach Versuchsbeginn 10 mg Östronsulfat i.v. appliziert wurden. Innerhalb der nächsten 45 Minuten konnte man jedenfalls keinen wesentlichen Durchblutungsanstieg feststellen. Der Kurvenverlauf vor und nach Injektion war in gleicher Weise unruhig. In einem Falle wurden kontinuierlich anhaltende Kopfschmerzen nach i.v. Injektion von 10 mg Östronsulfat etwas

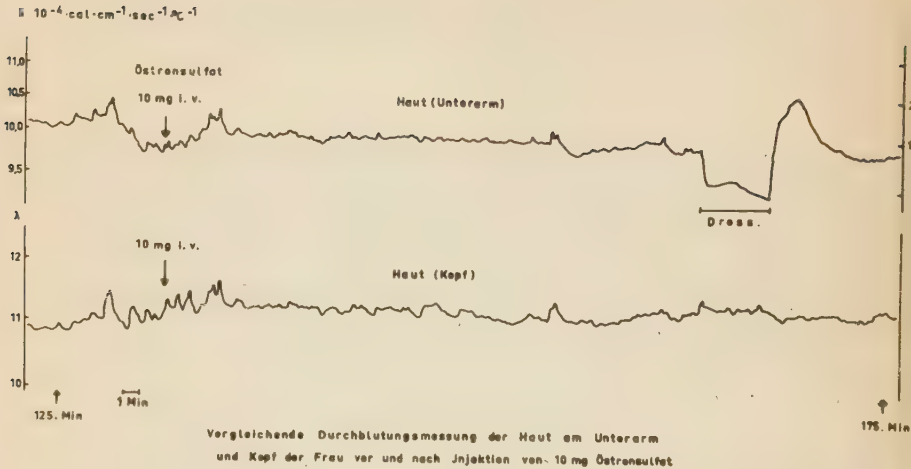


Abb. 4: Vergleichende Durchblutungsmessung der Haut am Unterarm und Kopf der Frau vor und nach 10 mg Östronsulfat i.v. in der I. Zyklushälfte am 13. Zyklustag

vermindert. Bei 2 Versuchspersonen, die immer über kühle Extremitäten klagten, trat ungefähr 10 Minuten nach i.v. Injektion von 10 mg Östronsulfat ein Wärmegefühl auf. Bei 6 Frauen verliefen die Messungen wie in Abb. 4 ohne Durchblutungsänderungen. Der geringe Durchblutungsanstieg

vor und kurz nach der Injektion (s. Abb. 4) sind wahrscheinlich psychisch bedingt. GOLENHOFEN und HILDEBRANDT haben nach der Andeutung einer Injektion ähnliche Kurven beschrieben.

b)

Vergleichsweise wurden den Ergebnissen in der I. Zyklusphase 16 fortlaufende Durchblutungsmessungen bei 16 Frauen in der II. Zyklusphase vor und nach i.v. Injektion von 10 mg Östronsulfat gegenübergestellt. 11 Messungen wurden in der Muskulatur des Unterarmes, 15 Messungen an der Haut des Unterarmes, 5 Messungen an der Haut der Mamma, 4 Messungen an der Haut des Kopfes und 1 an der Haut des Oberschenkels vorgenommen. Die Messungen dauerten wiederum im Durchschnitt 150 Minuten. Im letzten Drittel der Untersuchung wurden 10 mg Östronsulfat i.v. appliziert. Bei 14 Versuchspersonen zeigte sich nach der i.v. Applikation von 10 mg Östronsulfat in der II. Zyklusphase keine Zunahme der Durchblutung im Muskel des Unterarmes, in der Haut des Kopfes, der Mamma, des Unterarmes und Oberschenkels. Während zweier Messungen der Muskel-durchblutung des Unterarmes wurden in der Schwankungsbreite liegende Durchblutungsänderungen aufgezeichnet. Während der fortlaufenden Registrierung der Durchblutung wurden von 10 Frauen keine Besonderheiten angegeben, dagegen schilderten 2 Patientinnen nach der i.v. Applikation von 10 mg Östronsulfat ein Wärmegefühl der Hände und Füße. In 3 Fällen blieben durch die i.v. Verabreichung von 10 mg Östronsulfat die immer kühl empfundenen Extremitäten unbeeinflusst. Bei einer Frau ließ 4 Minuten nach Injektion

das Druckgefühl im Kopf nach und sie fühlte sich angeblich frischer. Bei einer Versuchsperson wurden die Drosselungen, die bei allen meinen durchgeführten Messungen als Kriterium für die richtige Sondenlage notwendig waren und aus diesem Grunde vor und nach der Injektion in gewissen Zeitabständen vorgenommen werden mußten, als schmerzhafter nach der i.v. Injektion von 10 mg Östronsulfat angegeben als in der Meßdauer vor der Injektion. Tabelle 6 auf S. 58 gibt noch einmal eine übersichtliche Zusammenfassung der Messungen an Frauen in der II. Zyklusphase.

Während der Durchblutungsmessungen vor und nach i.v. Injektion von Östronsulfat bei der Frau wurde die Hauttemperatur (150 Minuten) an verschiedenen Körperstellen gemessen, wie in graphischer Darstellung aus Abb. 5 ersichtlich ist.

Im einzelnen wurde bei 8 Messungen die Kopftemperatur festgehalten, die sich im Bereich von 34 - 35 Grad C. bewegte. In 9 Fällen registrierte ich die Temperatur im Thoraxbereich, die ebenfalls zwischen 34 und 35 Grad schwankte. Die Temperatur der Mamma bei 6 Durchblutungsmessungen lag zwischen 36 und 37 Grad. Bei 31 Frauen wurde weiterhin auch die Wärme des Unterarmes registriert, die sich zu Beginn der Messungen im Durchschnitt in 33,5 Grad zeigte und während der Durchblutungsmessungen kontinuierlich anstieg bis ungefähr zu 35,5 Grad C. Diese Temperatur blieb dann im Durchschnitt ab der 106. Minute bis zum Ende der Messungen unverändert.

Die Temperatur des Unterschenkels, bei 28 Frauen gemessen, bewegte sich zwischen 33,5 und 35 Grad. Die Oberschenkeltemperatur (3 Fälle) zeigte Schwankungen im Bereiche von

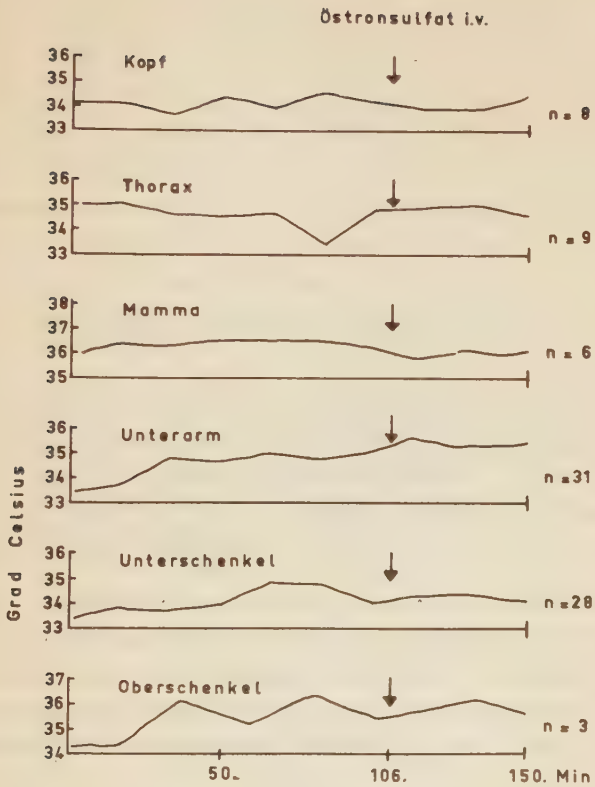


Abb. 5: Mittelwerte der Hauttemperatur während der Durchblutungsmessungen vor und nach Injektion von Östronsulfat bei der Frau

34,5 und 36,0 Grad C. Die Temperaturkurven von Kopf, Thorax, Mamma, Unterarm, Unter- und Oberschenkel während der Durchblutungsmessungen blieben durch die i.v. Injektionen von Östronsulfat (1, 5, 10 und 20 mg) unbeeinflusst, d.h. es kam zu keinem merklichen Anstieg oder Abfall der Temperatur.

IX. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Bei 54 Frauen wurden fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur am Unterarm, der Haut am Unterarm, der Haut am Kopf, Hals, Thorax, Mamma und Oberschenkel, mit Hilfe des Fluvographen bei Hitzewallungen oder vor und nach i.v. Injektion von 1, 5, 10 und 20 mg Östronsulfat vorgenommen.
2. Bei jeder fortlaufenden Registrierung der Durchblutungsgrößen bei Hitzewallungen kam es zu einem Anstieg der Muskeldurchblutung am Unterarm, besonders aber zu einem Anstieg der Durchblutung der Haut am Unterarm, Kopf, Thorax und Oberschenkel, und gleichzeitiger Temperaturerhöhung.
3. Die Durchblutung nach der i.v. Applikation von Östronsulfat blieb bei allen Messungen unbeeinflusst, d.h. es kam zu keiner Mehrdurchblutung.
4. Während der fortlaufenden Durchblutungsmessungen (nur einige Ausnahmen) wurden gleichzeitig die Hauttemperaturen am Kopf, Hals, Thorax, Mamma, Unterarm, Unter- und Oberschenkel gemessen. Nach den i.v. Injektionen von Östronsulfat wurde keine wesentliche Temperatursteigerung gesehen.

X. Diskussion

HAUSER und MÜLLER kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu der Auffassung, daß Wallungen keine allgemeine Vasodilatation darstellen, sondern eine lokale Hyperämie am Kopf, über dem Hals und im Brustbereich, also spezifische Wallungen im Bereiche des Halssympathicus seien. Abb. 1 (siehe S. 23) zeigt nun in Gegenüberstellung gleichzeitig gemessene Wallungen am Kopf und Oberschenkel. Das bedeutet, daß es während der Wallungen nicht nur zu einer Hyperämie am Kopfe, sondern auch zu einer Hyperämie am Oberschenkel kam. Dieses Ergebnis läßt sich nun in keiner Weise mit dem von HAUSER und MÜLLER vereinbaren. Nach meinen Untersuchungen stellen die Wallungen eine allgemeine Vasodilatation dar und sind folglich nicht auf die Irritation des zervikalen Sympathicus begrenzt. Die Durchblutungsgrößen bei meinen Messungen während der Hitzewallungen waren am oberen und unteren Körperende im großen und ganzen gleich. Während der Wallungen beobachteten HAUSER und MÜLLER auch die Temperaturen am Rumpf und an den Extremitäten, die nicht stiegen, sondern sogar fielen. Für die Dauer der Wallungen konnte ich hingegen immer einen Anstieg der Temperaturen um durchschnittlich 0,5 bis 1,0 Grad C. an den genannten Körperstellen wie auch am Kopf und Hals feststellen. Diese Wallungen und damit lokale Hyperämien wurden an prä- und klimakterischen Frauen gemessen.

Die Wirkung von Östron und Östradiol auf die Genitalorgane der Frau sind hinreichend aus Klinik und Praxis bekannt. Im Vaginalverhornungstest an Ratten war Östron etwa 2-10mal schwächer als 17β - Östradiol. Am Mäuseuterus in vitro erwies sich nach ROBSON und SHARAF Östradiol 2 - 16 mal so

wirksam wie Östronsulfat. Nach FISHMAN et al. stellte Östron das für die periphere Hormonwirkung verantwortliche Hormon dar.

Im Experiment fand PRILL nach Östradiolapplikation am menschlichen Uterus eine Mehrdurchblutung bis zu 100 % am Myometrium und bis zu 250 % am Endometrium. Wirken nun in gleicher Weise die weiblichen Sexualhormone auf die Peripherie der Frau? Diese Frage muß ich auf Grund meiner Untersuchungen an der Frau verneinen, wo es nach i.v. Injektion von Östronsulfat zu keiner Mehrdurchblutung in der Haut und Muskulatur kam. Hier muß bei diesen Ergebnissen die Frage der Wirkung i.v. gegebenen, wasserlöslichen Östronsulfats aufgeworfen werden. KELLY weist auf gut fundierte Untersuchungen hin, die den raschen Abbau und damit die kurzfristige Wirkung oder die Wirkungslosigkeit i.v. gegebener weiblicher Sexualhormone wahrscheinlich machen. PEARLMAN hat eine Halbwertszeit zirkulierender weiblicher Sexualhormone von 6 Minuten errechnet. Ein anderer kritischer Punkt ist die Frage der Dosierung bei i.v. Applikation und die Konzentration bei Verteilung auf die Peripherie und die Quote des raschen Übergangs in die Gewebe. In meinen Überlegungen, warum ich keine verstärkte Blutkonvektion nach Östronsulfatapplikation in der Peripherie beobachten konnte, muß man auch unterschiedliche Angriffspunkte: Östronsulfatwirkung auf die Endstrombahn und Meßempfindlichkeit des Fluvographen im Bereich der Arteriolen einander gegenüberstellen. Hierdurch erklärt sich, daß kleinste Durchblutungszunahmen nach Östronsulfatinjektionen nicht erfaßt werden konnten. Denn in einigen Fällen gaben Frauen kurz nach der Injektion ein Wärmegefühl am ganzen Körper an.

Viele andere Autoren konnten mit ihren therapeutischen Erfolgen auf Grund von Verabreichung von weiblichen Sexualhormonen bei Durchblutungsstörungen ihre Beobachtungsdauer auf viele Tage und Wochen, ja sogar Monate ausdehnen, wobei nun auch die Möglichkeit bestand, daß sich die Dosis der applizierten Sexualhormone kumulierte und sich hiermit die Wirkung mit der Zeit verstärkte. Meine Beobachtungsdauer war mit 40 - 60 Minuten post injectionem begrenzt.

Bei i.v. Östradiolinjektionen bei Frauen im Klimakterium und Patientinnen mit hormonaler Insuffizienz erzielte RATSCHOW angeblich eine Wärmezunahme bis zu 7 Grad. In meinen Messungen veränderten sich die Temperaturen an verschiedenen Körperstellen nach der i.v. Injektion von Östronsulfat nicht signifikant. Nur während der Wallungen, die eine Mehrdurchblutung manifestierten, konnte ich eine Temperatursteigerung durchschnittlich von 0,5 bis 1,0 Grad C. sehen. Die von RATSCHOW beobachtete Temperaturerhöhung nach i.v. Injektion ist aber nach ASCHOFF noch kein Maß für die Durchblutung. Bei den vielen positiven und negativen Hormonwirkungen auf die Gefäße in der Peripherie ist nun nicht sicher erwiesen (RATSCHOW), daß die weiblichen Sexualhormone die Gefäße direkt beeinflussen.

Neuerdings diskutiert man die Frage der Wirkung von weiblichen Sexualhormonen über Enzyme auf die Gefäße. So fand man (FUHRMANN), daß das Endometrium des menschlichen Uterus besonders reich an dem Enzym β -Glucuronidase ist, die insbesondere Östradiol - β -Glucuronid nicht nur spaltet, sondern auch synthetisiert. Die Glucuronidase spielt damit eine wichtige Rolle bei der Bindung von weiblichen Sexualhormonen im Gewebe der Erfolgsorgane und bei der Entfaltung der biologischen Wirkung. Auf Grund meiner Ergebnisse läßt

sich rein hypothetisch vermuten, daß in der Peripherie weniger Enzyme zu finden sind und damit das Ausbleiben der meßbaren Durchblutungsänderung dann zu erklären ist. Eine andere Möglichkeit wäre die, daß durch die Steuerung der peripheren Durchblutung und somit der Gefäßweite durch drei große physiologische Regler STOFFWECHSEL, TEMPERATUR und BLUTDRUCK der Östrogeneffekt überspielt wird.

Abschließend ließe sich nun sagen, daß TEMPERATUR und BLUTDRUCK als physiologische Reglergrößen keine wesentliche Bedeutung für das Genitale haben. Hingegen findet der STOFFWECHSEL über die Enzymsysteme eine bedeutsamere und weitreichendere Regelungsmöglichkeit und wäre als Angriffspunkt der weiblichen Sexualhormone denkbar und somit eine Erklärung für die genitalspezifische Wirkung der weiblichen Sexualhormone. Daß nun Hormonschwankungen im Blut die periphere Durchblutung nicht beeinflussen, gilt nach diesen Überlegungen als physiologisch und verständlich.

XI. Zusammenfassung

Die Aufgabe dieser Arbeit war, einmal die Wirkung des Östronsulfats auf die periphere Durchblutung der Haut und Muskulatur bei der Frau quantitativ zu studieren. Zum zweiten interessierten die Durchblutungsveränderungen von präklimakterischen und klimakterischen Frauen bei Wallungen. Bei Durchsicht der Literatur fielen unterschiedliche Ergebnisse von tierexperimentellen und klinisch-

therapeutischen Untersuchungen auf.

Für meine Messungen wurde der Fluvograph nach HENSEL verwendet, der die Durchblutungsgröße (Wärmeleitzahl) quantitativ erfaßt. Die theoretische Grundkonzeption besteht darin, daß ein stationär geheizter Körper durch ein strömendes umgebendes Medium in seiner Temperatur geändert wird.

Bei 54 Frauen wurden in der 1. oder 2. Zyklusphase oder auch im Klimakterium fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur am Unterarm, der Haut am Unterarm, der Haut am Kopf, Hals, Thorax, Mamma und Oberschenkel vorgenommen. Zur intravenösen Injektion während der Messungen wurden Dosen von 1, 5, 10 und 20 mg wasserlösliches Östronsulfat gewählt. Die einzelnen Untersuchungen dauerten 2 - 4 1/2 Stunden. Während der fortlaufenden Durchblutungsmessungen wurde gleichzeitig die Hauttemperatur an Kopf, Hals, Thorax, Mamma, Unterarm, Unter- und Oberschenkel gemessen.

Die Durchblutungsgrößen der Haut und Muskulatur blieben bei allen Messungen vor und nach intravenöser Injektion von Östronsulfat unverändert, d.h. es kam zu keiner meßbaren Mehrdurchblutung.

Bei klimakterischen Wallungen wurde der spontane Ablauf beobachtet und dabei ein Anstieg der Muskeldurchblutung am Unterarm, besonders aber ein Anstieg der Durchblutung der Haut am Unterarm, Kopf, Thorax, Oberschenkel um etwa 30 - 50 % der Ruhedurchblutung gesehen. Gleichzeitig trat eine Temperaturerhöhung an den soeben genannten Körperstellen von 0,5 - 1,0 Grad auf. Die Durchblutungsänderungen waren am stärksten am Kopf ausgeprägt. Syn-

chrone Veränderungen fanden sich auch am Thorax, Unterarm und Oberschenkel. Es ist daher für die Wallung eine in der gesamten Körperperipherie ablaufende Mehrdurchblutung anzunehmen, die an den unbedeckten Körperstellen infolge der stärkeren Vasomotion lediglich quantitativ größer ist. Die Annahme von HAUSER und MÜLLER, daß Hitzewallungen eine alleinige Irritation im Bereiche des Halssympathicus darstellen und somit eine lokale Hyperämie am Kopf, über dem Hals und im Brustbereich sind, konnten wir nicht bestätigen.

Für die Unbeeinflussbarkeit der peripheren Durchblutung in meinen Messungen durch intravenös gegebenes Östronsulfat wurden viele Faktoren diskutiert wie der Meßbereich des Fluvographen, die Halbwertszeit der zirkulierenden Hormone und somit der wahrscheinlich rasche Abbau der Hormone. Zum anderen wurde die Konzentration der weiblichen Sexualhormone bei Verteilung auf die Peripherie und die Quote des raschen Übergangs derer in die Gewebe besprochen. Ferner stand auch ein unterschiedlicher Angriffspunkt zur Diskussion und zwar, daß einmal die weiblichen Sexualhormone an der Endstrombahn wirken können, zum zweiten, daß der Fluvograph seine Meßempfindlichkeit auf die Arteriolen begrenzt. Ferner ließe sich rein hypothetisch ein Mangel an dem Enzymsystem Glucuronidase in der Peripherie oder zum anderen das Überwiegen der drei großen physiologischen Regler der peripheren Durchblutung wie TEMPERATUR, BLUTDRUCK und STOFFWECHSEL anführen. Als alleiniger Angriffspunkt der weiblichen Sexualhormone wäre der Stoffwechsel anzusehen, der über das Enzymsystem Glucuronidase für das Genitale eine

bedeutsamere Rolle spielt als TEMPERATUR und BLUTDRUCK. Hiermit wäre eine Erklärung für die genitalspezifische Wirkung der weiblichen Sexualhormone gegeben.

Neben den vielen angeführten Faktoren und Möglichkeiten, die die fehlende Wirkung des Östronsulfats auf die periphere Durchblutung zu erklären versuchen, ist letztlich allein die intravenös verabreichte Substanz "Östronsulfat" in wasserlöslicher Form selbst zu betrachten, die pharmakologisch gesehen wesentlich kürzer und schwächer wirkt als Östradiol, wie Tests und Experimente gezeigt haben.

Herrn Prof. Dr. med. H.J. P r i l l danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, für seine Ratschläge bei der Abfassung sowie für die Durchsicht der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. H. S c h w a l m sage ich herzlichen Dank für die Übernahme des Korreferates.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Überlassung des Fluvographen gedankt.

Der Firma Schering AG danke ich für die Überlassung der Versuchsmengen von Östronsulfat.

LITERATUR

- Altenburger, E. und
H. Petzold: Über die Wirkung des Nicotins auf die
Hauttemperatur und ihre Beeinflussung
durch Sexualhormone.
Klin.Woschr. 20, 394 (1941)
- Aschoff, J.: Hauttemperatur und Hautdurchblutung im
Dienste der Temperaturregulation
Klin. Woschr. 36, 193 (1958)
- Barcroft, H.,
K.D. Bock,
H. Hensel und
A. H. Kitchin: Die Muskeldurchblutung des Menschen
bei indirekter Erwärmung und Abküh-
lung
Pflügers Archiv 261, 199 (1955)
- Bock, K.D.,
H. Hensel und
J. Ruef: Die Wirkung von Adrenalin und Nor-
adrenalin auf die Muskel-und Haut-
durchblutung des Menschen
Pflügers Archiv 261, 322 (1955)
- Burckhardt, W.: Zur Behandlung peripherer funktionel-
ler Durchblutungsstörungen, insbe-
sondere mit Sexualhormonen
Schweiz.med.Wschr. 76, 1147 (1946)
- Burger, H.;
H. Hager und
G. Zimmermann: Über den Einfluß der weiblichen
Sexualhormone auf die Kapillarper-
meabilität des Auges und der Endo-
metriumgefäße
Archiv für Gynäkologie, 184, 86 (1953)
- Cazzola, D.,
A. Prassoli: Erste Untersuchungen über die periphe-
re Gefäßversorgung mittels der Auf-
lichtmikroskopie in Beziehung zu den
besonderen endokrinen Verhältnissen
bei der Frau
(Ist.di Clin. Ostetr. e Ginecol.,Univ.
Pavia) Riv. Ostetr. (Firenze) 7, 291
(1952)

- Diczfalussy, E.,
Ch. Lauritzen: Östrogene beim Menschen.
Springer: Berlin-Göttingen-Heidel-
berg 160 (1961)
- Dornhorst, A.C.,
R.F. Whelan: Blood flow in muscle following exer-
cise and circulatory arrest: influen-
ce of reduction in effective local
blood pressure, of arterial hypoxia
and of adrenaline
Clin. Sc., 12, 33 (1953)
- Erwards, E.A. and
S.Q. Duntley,
Sc. D., Boston, Mass: Cutaneous vascular changes in women in
reference to the menstrual cycle and
ovariectomy.
Am. J. Obst. 57, 501 (1949)
- Ehrlich : zit. bei BURGER, HAGER und ZIMMERMANN:
Über den Einfluß der weiblichen Sexual-
hormone auf die Kapillarpermeabilität
des Auges und der Endometriumgefäße
Archiv für Gynäkologie, 184, 86 (1953)
- Faure: zit. bei RATSCHOW, ZUR HORST-MEYER:
Grundlagen der Therapie mit Sexual-
hormonen in der Inneren Medizin
Enke Stuttgart 168 (1952)
- Feuchtinger, O.: Über die Behandlung innerer Krank-
heiten mit Sexualhormonen
Med.Klinik, 43, 1 (1948)
- Foukas, M. : What can we except from the follicle
stimulating hormone "boost" therapy
in inducing ovulation?
Dtsch.med.Wschr. 87, 353 (1962)

- Fuhrmann, K.: Stoffwechsel in SCHMIDT-MATTHIESEN:
Das normale menschliche Endometrium
Thieme Stuttgart, 280 (1963)
- Gaskell, P.,
A.C. Burton, Circulations Research 1, 27 (1953)
- Golenhofen, K. und
G. Hildebrandt: Psychische Einflüsse auf die Muskel-
durchblutung
Pflügers Archiv 263, 637 (1957)
- Golenhofen, K. und
G. Hildebrandt: Über spontan-rhythmische Schwankun-
gen der Muskeldurchblutung des
Menschen
Ztschr. f. Kreislaufforsch., 46, 257
(1957)
- Golenhofen, K. und
G. Hildebrandt: Zur Ursache spontaner Muskeldurch-
blutungsschwankungen im 1-Minuten-
rhythmus
Verh. der Dtsch.Gesellsch.f. Kreis-
laufforsch., 23. Tagung, 380 (1957)
- Golenhofen, K.,
H. Hensel und
G. Hildebrandt: Richtlinien zur Untersuchung der
Muskeldurchblutung des Menschen mit
der Wärmeleitsonde nach HENSEL
Hartmann & Braun AG Frankfurt/Main
- Golenhofen, K.,
H. Hensel,
G. Hildebrandt: Durchblutungsmessung mit Wärmeleit-
elementen in Forsch. u. Klinik
Thieme Stuttgart (1963)
- Hauser, G.A.,
H.R. Müller: Über den Mechanismus der Wallungen
Gynaecologia 144, 329 (1957)

- Heidelmann und
zur Horst-Meyer: zit. bei RATSCHOW-ZUR HORST-MEYER:
Grundlagen der Therapie mit Sexual-
hormonen in der Inneren Medizin.
Enke Stuttgart, 168 (1952)
- Hensel, H.: Über die Steuerung der peripheren
Durchblutung
Archiv für Physikalische Therapie,
Heft 2, 7 (1955)
- Hensel, H.,
J. Ruef and
K. Golenhofen: Human Muscle and Skin Blood Flow.
The Effect of Vasoactive Substances
Ztschr. f. Kreislaufforsch. 43, 756
(1954)
- zur Horst-Meyer, H.: Über die Beeinflussung der Kohle-
hydratstoffwechsel-Regulation durch
Hypophysentransplantationen
Dtsch.med. Wschr. 76, 401 (1951)
- Jores, A.: Klin. Endokrinologie.
Springer: Berlin-Göttingen-Heidel-
berg S. (1949)
- Kelly, J.V. : Intravenous estrogen therapy:
an assessment
Obstet. and Gynec. 17, 149 (1961)
- Kun, H. : Wirkungen des Follikelhormons auf
die Haut bei perkutaner Verabreichung.
Histologische Untersuchungen an
infantilen und senilen Ratten.
Wien.klin.Wschr. 50, 408 (1937)
- Lauritzen, C.: Behandlung klimakterischer Beschwer-
den mit konjugierten Östrogenen
Med. Klin. 59, 666 (1964)

- Loeser, A. und
H. Marx: Hormontherapie
Hirzel Leipzig S. 45 (1947)
- Markee, E. : Menstruation in intraocular endo-
metrial transplants in the Rhesus
monkey. Carnegie Inst. Wash.
Pub. 518, 219 (1940)
- Markee, E.: The relation of blood flow to endo-
metrial growth and inception of
menstruation.
In: E.T. ENGLE: Menstruation and its
disorders.
C.C. Thomas, Springfield 165 (1950)
- Mc Grath, E.J.,
L.G. Herrmann,
Cincinnati, Ohio: Influence of Estrogens on the Peri-
pheral Vasomotor Mechanism
Ann. Surg. (Am.) 120, 607 (1944)
- Moller, J.: Über die Behandlung peripherer Durch-
blutungsstörungen mit Sexualhormonen
Med. Welt 3, 181 (1965)
- Mortimer, H.,
P. Wright,
C. Bachmann, and
J.B. Collip: The effect of administration of
oestrogenic hormones on the nasal
mucosa of the monkey (*Macaca mulatta*)
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 34,
535 (1936)
- Mortimer, H.,
P. Wright, and
J.B. Collip: The effect of oestrogenic hormones
on the nasal mucosa; their role in
the maso-sexual relationship and
their significance in clinical
rhinology
Canad. M.A.J. 35, 615 (1936)

- Mühlbock, O.,
H. Knaus,
E. Tscherne:
Die weiblichen Sexualhormone in der
Pharmakotherapie
Huber Bern S. 101, (1948)
- Müller, O.:
Zur normalen Anatomie und Physiolo-
gie sowie allgemeinen Pathologie der
feinsten Gefäßabschnitte beim Men-
schen
Enke Stuttgart (1937) S.
- Näf, R.:
Weitere Erfahrungen mit Sexualhor-
monen sowie neue Untersuchungen mit
Dihydroergotamin und Percorten zur
Behandlung peripherer Durchblutungs-
störungen
Praxis (Schz) 37, 503 (1948)
- Nydahl:
Inaug. Diss. Berlin 1939
- Pearlman, W.H. :
In Ciba Found.
Coll. on Endocrinology 11, 238, 245
(1957)
- Prill, H.J.:
"Durchblutung" in SCHMIDT-MATTHIESEN:
Das normale menschliche Endometrium
Georg Thieme Stuttgart 1963
- Prill, H.J.:
Über die Durchblutung des Endome-
triums
Klin. Wschr. 36, 636 (1958)
- Prill, H.J.:
Über die Durchblutung des Uterus
Zschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 152,
69 (1959)

- Reynolds, S.R. M., and F. J. Foster: Peripheral vascular action of estrogen, observed in the ear of the rabbit
J. Pharmacol. Exp. Therap. 68, 173 (1940)
- Reynolds, S.R.M., S. Kaminester, F.J. Foster, and S. Schloss: Dermovascular effects of estrogen in women with menopausal flushes
Surg., Gynec. and Obstet. 73, 206 (1941)
- Richter, K. und W. Albrich: Über den Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Permeabilität
Wien. klin. Wschr. 64, 177 (1952)
- Ricker, Zit. bei BURGER, HAGER und ZIMMERMANN: Über den Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Kapillarpermeabilität des Auges und der Endometriumgefäße
Archiv f. Gynäk. 184, 86 (1953)
- Rupp, H.: Gefäßwirkung des Follikelhormons.
Zbl. Gynäk. 65, 1893 (1941)
- Robson, J.M., and A.S. Sharaf: Effects of some water soluble steroids on the uterus
J. endocr. 8, 133-137 (1952)
- Schmidt-Matthiesen, H.: Das normale menschliche Endometrium
Thieme Stuttgart (1963) S.
- Schoeller, W., M. Dohrn und W. Hohlweg: Die Überlegenheit des weiblichen Hormons in seiner Wirkung auf die männliche und weibliche Kastratenhypophyse gegenüber männlichen Hormonen
Klin.Wschr. 52, 1907 (1936)

- Schroeder, W.: Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.
18, 289 (1952)
- Springorum, P.W.: Die Bedeutung der Hautgefäße für
den Gesamtkreislauf.
Klin. Wschr. 17, 11
- Steinach : Zbl. physiol. u. path. Stoffwechsel
551 (1910)
- Teitge: Gefäßwirkung des Follikelhormons
Med. Klin. 1133 (1937)
- Tscherne, E. : Sexualhormontherapie.
Mandrich Wien, 189 (1949)
- Ufer, J. : Hormontherapie in der Frauenheil-
kunde
De Gruyter & Co Berlin (1959)
- Weghaupt, K. : Über die Anwendung eines Hormon-
kombinationspräparates mit Gefäß-
dilatanzusatz bei klimakterischen
Ausfallerscheinungen.
Wien. klin. Wschr. 75, 107 (1963)
- Wenner, R.: Grundriß der gyn. Endokrinologie.
Schwabe Basel S.30 (1952)
- Wenner, R. und
G.A. Hauser, Neurovegetative Untersuchungen und
Therapieergebnisse bei klimakteri-
schen Frauen.
Arch. Gynäk. 193, 58 (1959)
- Zweifach, B.W.: Cold Spring Harbor Symposia on
quantitative biology 8, 216 (1940)

TABELLEN

Tabelle 1: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur und Haut am Unterarm, der Haut am Kopf,

Thorax und Oberschenkel vor und nach Injektion von Östronsulfat i.v. bei Patientinnen mit

Hitzewallungen

U = Unterarm, K. = Kopf, T = Thorax, O = Oberschenkel, λ = Wärmeleitzahl, $\lambda = 10^{-4}$ cal. cm⁻¹ . sec⁻¹ . °C⁻¹

Nr. Versuchs- person	Alter	Diagnose	Mehrdurchblutung in λ bei Wallungen Muskel Haut	Injektion Östronsulfat	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten	
43	G.M.	37	Hyperme- norrhoe	U 0,3 - 0,5 K 0,5 - 0,8	10 mg	-	Dabei Heißgefühl am ganzen Körper
44	Sch. M.	51	Coll III Rezidiv	U 0,2 - 0,3 K 0,7 - 1,1	20 mg	-	Dabei Heißgefühl am ganzen Körper
45	K. L.	55	Klimakt. Beschwerd.	U 2,0 - 2,2 K 1,0	-	-	Dabei Heißgefühl am ganzen Körper
46	Sch. Ch.	65	Klimakt. Beschwerd.	U 0,6 T 1,0 - 1,2	-	-	Dabei Hitzegefühl am ganzen Körper
48	K.B.	46	Ut. myom. Meno-Metro- rrhagie	K 0,7 - 1,0 T 0,7 - 1,0	-	-	Dabei Kopf, besonders Thorax u. Bauch heiß
50a	B.M.	53	Mamma- Adenoca	U 0,2 - 0,3 T 0,3	-	-	Dabei vorwiegend Kopf und Beine heiß
50b	B.M.	53	Mamma- Adenoca	U 0,2 - 0,4 U 0,2 - 0,3	10 mg 1 Tasse Tee dann Wallungen 1,6 λ	keine	Dabei vorwiegend Kopf u. Beine heiß. Trank 1 Tasse heißen Tee
51	B.M.	53	Mamma- Adenoca	U 0,2 - 0,6 K 0,4 - 1,4	-	-	Dabei vorwiegend Kopf und Beine heiß
52	K.G.	46	Coll II	T 0,2 - 0,9 K 0,4 - 0,5	-	-	Dabei Hitzegefühl am ganzen Körper
53	B.G.	45	Klimakt.	K 0,5 - 0,9 O 0,4 - 0,6 U 0,4 - 0,5	-	-	Wall. vorwiegend an Kopf, Hals, Brust, Hände u. Oberschenkel m. Hitzegefühl
54	R.M.	55	vegetat. Dystonie	K 1,2 - 2,0 O 0,7 - 1,0 U 0,4 - 0,7	-	-	Dabei Hitzegefühl am ganzen Körper, manchmal nur am Kopf

Tabelle 2: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Haut und Muskulatur am Unterarm von 6 Strahlenpatientinnen vor und nach Injektion von 1 mg Östronsulfat

Nr. Versuchs- person	Alter	Diagnose	Durchblutungsmessung Muskulatur	Durchblutungsmessung Haut	Injektion	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten	
1	Sch. M.	42	Coll. II	Unterarm	Unterarm	1 mg	keine	keine
2	A. M.	54	Coll. I.	Unterarm	Unterarm	1 mg	keine	keine
3	S. A.	73	Vulvaca	Unterarm	Unterarm	1 mg	keine	keine
4	W. A.	40	Coll. I	Unterarm	Unterarm	1 mg	keine	keine
5	K. M.	50	Coll. II	Unterarm	Unterarm	1 mg	keine	Vor Injektion Schwitzen auf Brust, nach Inj. kühler
6	G. M.	64	Ovarial- ca	Unterarm	Unterarm	1 mg	keine	keine

Tabelle 3: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Haut und Muskulatur am Unterarm
von 7 Patientinnen vor und nach Injektion von 5 mg Östronsulfat

Nr. Versuchs- person	Alter	Diagnose	Durchblutungs- muskulatur	messung Haut	Injektion	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten	
7	B. H.	49	Corpus II	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine
8	H. R.	61	Corpus I	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine
9	P. H.	30	Adnexitis	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine
10	Sch. M.	58	Mamma-Ca	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine
11	S. B.	63	Coll. II	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine
12	W. H.	48	Coll. II	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine
13	M. H.	24	Adnexitis links Cystit.Ov. rechts	Unterarm	Unterarm	5 mg	keine	keine

Tabelle 4: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur und Haut am Unterarm und Kopf von 4 Strahlenpatientinnen vor und nach Injektion von 20 mg Östronsulfat

Nr. Versuchs- person	Alter	Diagnose	Durchblutungsmessung Muskulatur	Haut	Injektion	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten
33 M. K.	51	Coll-Ca Recidiv	Unterarm	Unterarm	20 mg	keine	Hände und Füße werden wärmer. Magenschmerzen verschwinden nach Inj.
34 U. H.	54	Corpusca	Unterarm	Unterarm	20 mg	keine	keine
35 B. K.	51	Corpus I	Unterarm	Unterarm	20 mg	keine	5 Min. nach Inj. lustiger u. frischer. Füße wärmer. Beide Dross. zuletzt schmerzhafter
44 Sch. M.	51	Coll. III Recidiv	-	Unterarm- kopf	20 mg	keine	Vereinzelte Wälungen. Heißgefühl am ganzen Körper

Tabelle 5: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur und Haut am Unterarm, Kopf, Thorax und Mamma in der I. Zyklusphase vor und nach Injektion von 10 mg Östronsulfat

Nr. Versuchs- person	Alter	Zyklus- tag	Diagnose	Muskel	Haut	Injektion Östron- sulfat	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten
14 K. L.	32	13	Coxarthrose	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
15 H. M.	30	2	Lues connata	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
16 W. A.	41	4	Menorrhagien Retroflexio ut.	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	Kontinuierlich an- haltende Kopf- schmerzen, nach Inj. etwas vermindert
17 L. I.	15	9	Coxa valga mit Pflannendachdys- plasie rechts	Unterarm	Unterarm teils Mamma	10 mg	Ø	keine
18 R. E.	30	6	Parametropo- thia spastica	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
19 M. R.	24	8	Endometritis p. Unterarm part., Adnexreiz	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	Im allgem. immer kühle Extremitäten, die 10 Min. nach Inj. wärmer wurden
20 H. I.	28	3	Coxarthrosis	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
22 Sch. Chr.	17	8	Coxitis	Unterarm	Unterarm Mamma	10 mg	Ø	keine
43 G. M.	37	10	Hypermenorrhoe	-	Unterarm Kopf	10 mg	Ø	Wallungen. Dabei Heißgefühl am gan- zen Körper Immer kühle Extr. die nach Inj. wärmer
49 W. M.	38	12	akute Lumbago	nicht ver- wertbar	Unterarm Thorax	10 mg	Ø	

Taballe 6: Fortlaufende Durchblutungsmessungen der Muskulatur und Haut am Kopf, an der Mamma, am Unterarm und Oberschenkel vor und nach Injektion von Östronsulfat in der II. Zyklusphase

Nr. Versuchs- person	Alter	Zyklus- tag	Diagnose	Muskel	Haut	Östron- sulfat	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten
21 R. E.	15	19	Scheuermann BWS	Unterarm	Unterarm Mamma	10 mg	Ø	keine
23 P. A.	44	23	Hüftarthrosis	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
24 W. L.	18	24	Polimyelitis	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
25 R. E.	39	24	Lumbalgie	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	Immer kühle Extremitäten, unbeeinflusst durch Injektion
26 K. L.	47	28	Pyometra u. myom.	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
27 B. I.	37	18	Periarthritis humeroscap.	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	Nach Inj. Wärmegefühl
28 W. E.	17	15	Osteolytisch. Knochenprozess Femurcondylus	Unterarm	Unterarm Mamma	10 mg	Ø	keine
29 K. E.	37	23	Ischialgie	Unterarm	Unterarm Mamma	10 mg	Ø	keine
30 Sch. M.	50	24	Gonorrhoe	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	Immer kühle Extremitäten. Die beiden Dross. nach Inj. schmerzhafter

Fortsetzung von Tabelle 6:

Nr. Versuchs- person	Alter	Zyklus- tag	Diagnose	Muskel	Haut	Östrogen- sulfat	Zunahme der Durchblutung	Besonderheiten
31 K. R.	26	25	Menorrhagie Adnextumor	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	Immer kalte Füße keine Beeinflußg.
32 E. L.	32	15	Polymenorrhoe Subchron-Ad- nexitis	Unterarm	Unterarm	10 mg	Ø	keine
36 S. M.	31	21	Dermoidcyste	-	Kopf, Ober- schenkel	10 mg	Ø	keine
38 W. H.	36	18	Ut. myomat.	-	Unterarm Kopf	10 mg	Ø	Fühlt sich 4 Min. nach Inj. frischer. Druckgefühl im Kopf ließ nach
39 R. H.	33	15	Collum II	-	Unterarm Kopf	10 mg	Ø	keine
40 Z. G.	38	18	Ut. myom. Trichimon.	-	Unterarm Kopf	10 mg	Ø	Nach Injektion Hände und Füße wärmer
42 R. M.	27	23	Adnexitis chron	-	Unterarm Kopf	10 mg	Ø	keine

LEBENS LAUF

Am 13.4. 1938 wurde ich als ältester Sohn des Bäckers und Landwirts Adolf Scheller und seiner Ehefrau Katharina, geb. Heinlein, in Großlangheim, Kreis Kitzingen geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Großlangheim und des alt-sprachlich-humanistischen Gymnasiums in Kitzingen a.Main legte ich 1958 die Reifeprüfung ab und begann im Wintersemester des gleichen Jahres das Studium der Medizin an der Universität in Würzburg.

Nach Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Sommersemester 1959 und der ärztlichen Vorprüfung im Wintersemester 1960/61 in Würzburg studierte ich während des ersten klinischen Semesters in Heidelberg, während des zweiten in Köln. Nach 4 weiteren klinischen Semestern in Würzburg legte ich hier nach dem Wintersemester 1963/64 die ärztliche Prüfung ab.

Ab 1. Oktober 1964 war ich an der hiesigen Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule als Medizinalassistent tätig, ab 1. Mai 1965 an der hiesigen Medizinischen Universitätsklinik. Seit 1.2.1966 arbeite ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung der Stiftung Juliusspital Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ferner versichere ich ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Anton Scheller

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143